

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ハッチンソン・ギルフォード症候群：
指定難病の承認と国内向け疾患啓発の取り組み

研究分担者

井原 健二 大分大学医学部・小児科学・教授
松尾 宗明 佐賀大学・医学部小児科学・教授
小崎 里華 国立成育医療研究センター・生体防御系内科部遺伝診療科・診療部長

研究要旨：平成 24～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」（研究代表者：横手幸太郎）により国内のハッチンソン・ギルフォード症候群（HGPS）症例について全国調査とアジアにおける古典型 HGPS の臨床像をもとに HGPS 診断基準策定を行い、日本小児遺伝学会理事会で診断基準の承認を受けた。さらに指定難病登録のため厚生労働省難病対策課の指示により臨床調査個人票の策定など事務手続きをすすめ、2019 年 5 月に指定難病に告示された。2019 年夏から適用が開始されたとともに、HGPS の診断に不可欠な LMNA 遺伝子検査は公益財団法人かずさ DNA 研究所が受託し保険外検査としての運用が始まった。このように検査法と診断基準が整備されたことを受け、2020 年（令和 2 年）度診療報酬改定において LMNA 遺伝子検査が保険診療の遺伝学的検査（5,000 点）に追加された。さらにまた HGPS 患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人である Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブック（The Progeria Handbook 2nd Edition）の日本語訳（プロジェリアハンドブック第 2 版）を作成し、PRF に提供しホームページに公開された。これまでの診療情報を統合し、広く日本社会に発信するため日本語のホームページを作成し令和 3 年 1 月に公開した。さらに GeneReviews 日本語版に疾患情報を日本語で公開した。

A. 研究目的

ハッチンソン・ギルフォード症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome; HGPS) は、遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後より重度の成長障害、脱毛、老化顔貌、皮下脂肪の減少などを呈し、特に動脈硬化性疾患の合併症により平均寿命は 14.6 歳と報告されている難治稀少疾患である。

平成 24～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難

治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」（研究代表者：横手幸太郎）により国内の HGPS 症例について全国調査とアジアにおける古典型 HGPS の臨床像をもとに HGPS 診断基準策定を行い、日本小児遺伝学会理事会で診断基準の承認を受けた。

引き続き実施した平成 30～令和 2 年度の本事業の取り組みは以下の 3 点である。①指定難病

登録のため、臨床調査個人票と病気の解説と FAQ の策定と LMNA 遺伝子検査の保険診療承認に向けた準備と受託解析の確立、②疾患啓発活動のため、HGPS 患者家族と専門研究者・臨床医を結び付ける国際的 NPO 法人 Progeria Research Foundation (PRF) が発行する患者向けハンドブックの日本語訳の作成、③今後 Minds ガイドラインセンター「診療ガイドラインの手引き」に準拠した診療ガイドラインの作成を見据え、日本社会に発信するため日本語のホームページの作成と GeneReviews 日本語版に疾患情報の公開、である。

B. 研究方法と結果

(1) 指定難病の告示に向けた取り組み

ハッチンソン・ギルフォード症候群の指定難病の承認に向けて厚生労働省健康局難病対策課と協議を行いながら臨床調査個人票を策定した。この調査表では、診断根拠となる大症状 (4 項目) についてはそれぞれの項目を最初に確認した年齢を記載し、また小症状 (2 項目) は該当の有無、遺伝学的検査は実施の有無と LMNA 遺伝子に G608G (コドン 608 [GGC] > [GGT]) 変異を認めるか否かを記載する事とした。また主要な合併症 (7 項目) については診断名と発症年齢、治療法とその実施時期などを記載する欄を作成した。重症度分類に関する事項 (直近 6 か月間の最重症時の状態) も別途記載する事とした。そして 2019 年 5 月に指定難病に告示され、さらに難病情報センターのホームページに掲載する「病気の解説」及び「FAQ」を策定した

(<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>)。

(2) LMNA 遺伝子検査の受託解析と保険診療

AMED「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班 (班長: 難波栄二教授)」に対し日本小児遺伝学会 (小崎理事) から「ハッ

チンソン・ギルフォード症候群」の遺伝学的検査の承認に向け協働して準備を行った。その結果、令和 2 年度の診療報酬改定が 2 月 7 日に公表され難病の遺伝学的検査が新たに 52 疾患 (72 項目) 追加されたが、LMNA 遺伝子検査も正式承認を受けた。この遺伝学的検査は公益財団法人かずさ DNA 研究所が実施することに決まり、解析結果の解釈と報告書作成支援業務については本研究班の井原と小崎が担当することとなった。

(3) 患者向けハンドブックの作成

ほとんどの医療従事者は HGPS 小児の治療を担当したことがないため、日常ケアと医療を通して患者の生活の質を最適化するために、2010 年 4 月、Progeria Research Foundation (PRF) は HGPS 患者及び家族向けに『プロジェリアハンドブック』の初版 (英語) を発行した。基本的な健康の特徴、推奨される毎日のケア、さまざまな治療ガイドラインについて世界中の早老症の患児の診療に寄与してきた。2019 年 3 月、PRF はハンドブック初版の全セクションを更新した。特に改訂 第 2 版には医療専門家向けの遺伝学および遺伝カウンセリングに関する新しいセクションを設けており、また心臓血管系、神経血管系、内分泌系の新しい情報を取り入れている。今回、本研究班では PRF の承認のもと、改訂 2 版の患者向けハンドブック (The Progeria Handbook 2nd Edition) の日本語訳 (プロジェリアハンドブック改訂 2 版) を作成した。PRF に提供しホームページに公開されており、現在、誰でも自由にダウンロード可能な形で供与されている。

(<https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2019/09/UPDATED-Japanese-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf>)

(3) 日本語ホームページの作成

国外では Progeria Research Foundation (PRF) はが本疾患の詳細かつ最新の情報を英語ホーム

ページで提供している。一方、日本人に向けた日本語のホームページがこれまで存在しなかったため、本研究班でホームページを策定し公開した。

・ホームページのアウトライン

1. 疾患概要

トピックス

2. 疾患についての説明

診断基準と重症度分類

3. プロジェリア・ハンドブック第2版の紹介(ダウンロード可能)

4. 行政情報

5. 症例登録

国際患者登録

問い合わせ先

<http://square.umin.ac.jp/hgps/>

(4) GeneReviews 日本語版登録

GeneReviews Japan 日本語版に登録されてなかった、本疾患 HGPS について GeneReviews 原文全ての和訳を行った。GeneReviews は、米国の NIH および U. S. Department of Energy のサポートを受け、主に University of Washington によって運営されている医療スタッフ向けの遺伝性疾患情報サイトである。遺伝性疾患の症状や診断、遺伝学的検査、遺伝カウンセリングなどについて、専門家による解説が参照でき、臨床遺伝医学に関する総合情報サイト GeneTests のセクションのひとつとして公開されている。Gene Reviews Japan (GRJ) は全国遺伝子医療部門連絡会議の支援を受け、GeneReviews の内容を日本の医療関係者、当事者向けに重要性の高いと思われる項目を中心に日本語訳を公開しているサイトである(和訳にあたり、GeneTests から許可を得ている)。和訳された原本は、2021年1月13日に GeneReviews Japan に「ハッチンソン-ギルフォード プロジェリア症候群」として公開した。信頼性の高いサイ

トであり、より医療者向けへの検索・認知しやすいことが予測された。

<http://grj.umin.jp/grj/hgps.htm>

D. 考察

平成 24 年度に始まった本研究班の取り組みが着実に成果を積み重ね、今回の指定難病の認定と遺伝学的検査の保険検査承認に至った。今後保険診療で実施される遺伝学的検査により HGPS は確実に診断されることになり、また未診断例の発見が増えることが見込まれる。また長期生存例においても、指定難病に認定されたことで社会的、経済的支援が受けることが可能となり、今後は行政側の社会保障体制の整備も進むことが期待される。患者向け日本語版ハンドブックやホームページにより本疾患の情報を日本人が日本語で理解できるようになり医療現場のみならず学校や職場などの利用も期待できる。

E. 結論

3年間で国内 HGPS 患者の社会的支援体制を整備し、また日本人向けの広報を推進した。次年度以降は、①患者・家族会の設立支援、②小児科と内科の連携により小児・成人を一体的に研究・診療できる体制の構築、③患者登録レジストリの運用、④Minds ガイドラインセンター「診療ガイドラインの手引き」に準拠した診療ガイドラインの作成、⑤ファルネシルトランスフェレーズ阻害薬 (FTI) の国内承認に向けて進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 著書発表

井原健二：核膜蛋白質ラミン A の異常が引き起こす早老症のメカニズム. 医学のあゆみ 272(2) 162-167, 2020

2. 学会発表

なし

Ihara K. Basic and Clinical Research for Pediatric Congenital Disease. Endoscopic Surgery and Tracheal Endoscopic Treatment Workshop for Pediatric Surgeons. February 5-7, 2020, Moscow, Russia

3. ホームページ等

1) 難病情報センター：ハッチンソン・ギルフォード症候群（指定難病333）

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6014>

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/6015>

2) Progeria Research Foundation: Patient care handbook 2nd edition（日本語ハンドブック）

<https://www.progeriaresearch.org/patient-care-and-handbook/>

<https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2019/09/UPDATED-Japanese-Progeria-Handbook-Edition-2.pdf>

3) ハッチンソン・ギルフォード症候群：日本語ホームページ

<http://square.umin.ac.jp/hgps/>

4) ハッチンソン・ギルフォード症候群：GeneReviews 日本語版

<http://grj.umin.jp/grj/hgps.htm>

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他